



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월30일

(11) 등록번호 10-2271457

(24) 등록일자 2021년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 307/77 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
 A23L 33/105 (2016.01) A61K 31/343 (2006.01)
 A61K 31/7032 (2006.01) A61K 36/28 (2006.01)
 A61P 1/02 (2006.01) C07H 15/18 (2006.01)
 C07H 15/20 (2006.01) C07H 15/26 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 307/77 (2013.01)
 A23L 33/10 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2019-0070984

(22) 출원일자 2019년06월14일

심사청구일자 2019년06월14일

(65) 공개번호 10-2020-0143105

(43) 공개일자 2020년12월23일

(56) 선행기술조사문헌

Natural Product Research, 2019(온라인공개일:
 2019.04.10.), 페이지 1-6*

국립원예특작과학원, 농촌진흥청 완결과제 최종보
 고서, 2018.02.28.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

전북대학교 산학협력단

전라북도 전주시 덕진구 백제대로 567 (덕진동1가)

(72) 발명자

김승현

서울특별시 서초구 고무래로 94, 101동 203호(서초동, 서초4차현대아파트)

채한정

전라북도 전주시 완산구 새터로 63, 203동 304호(서신동, 동아2차아파트)

박선주

인천광역시 연수구 송도과학로 85, 연세대학교 국제캠퍼스 진리관 D동(송도동)

(74) 대리인

특허법인 이룸리온

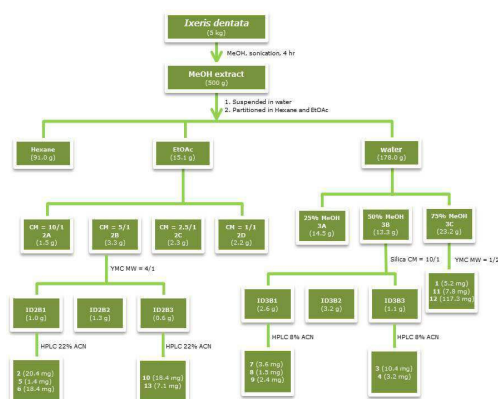
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **썸바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강 건조증 예방 및 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 썸바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강 건조증 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 썸바귀 지상부 추출물 및 이로부터 분리된 화합물 1 내지 화합물 13은 고농도 포도당 처리된 침샘 세포에서 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 확인하였으며, 상기 화합물 중 이소루이스락투신(isoleucilactucin; 화합물 1), 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드 (2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl)glucopyranoside; 화합물 2), 루테인 7-O-β-D-글루코피라노사이드(luteolin 7-O-β-D-glucopyranoside; 화합물 10), 퀘르시메리트린(quercimeritrin; 화합물 11) 및 퀘르세틴 3-O-β-D-자일로피라노사이드(quercetin 3-O-β-D-xylopyranoside; 화합물 13)는 양성 대조군과 비교하여 유의한 아밀라아제 활성 증가 효능을 보이는 것을 확인하였으므로, 구강건조증 예방 및 치료용 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A23L 33/105 (2016.08)
A61K 31/343 (2013.01)
A61K 31/7032 (2013.01)
A61K 36/28 (2013.01)
A61P 1/02 (2018.01)
C07H 15/18 (2013.01)
C07H 15/20 (2013.01)
C07H 15/26 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2016-11-1658 (PJ01158104)
부처명	농림축산식품부
과제관리(전문)기관명	농촌진흥청
연구사업명	공동연구사업
연구과제명	[AROMI] 국내산 씹바귀(고채)를 이용한 노인성 구강건조증 개선소재의 표준화

연구(3/3)

기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2017.01.01 ~ 2017.12.31

공지예외적용 : 있음

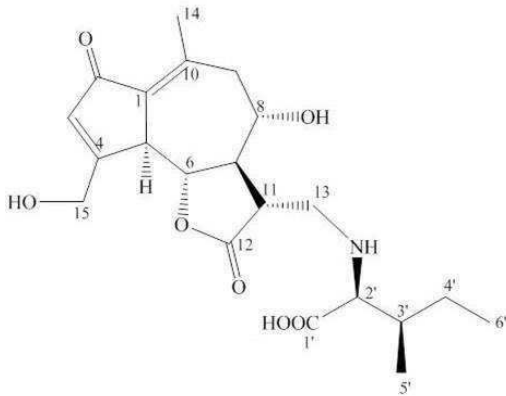
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 이소루이시락투신(isoleucilactucin).

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이소루이시락투신은 씹바귀 지상부 추출물 유래인 것을 특징으로 하는 화합물.

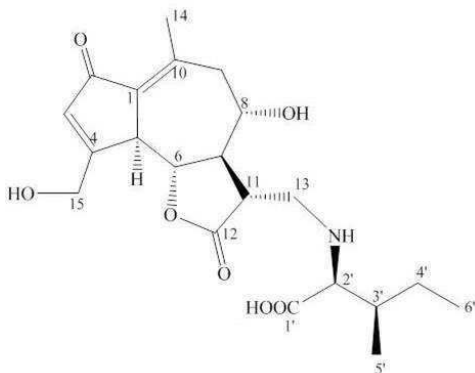
청구항 3

제1항에 있어서, 상기 이소루이시락투신은 침샘 세포(human salivary gland cells)에서 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

하기 화학식 1로 표시되는 이소루이시락투신(isoleucilactucin) 을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

[화학식 1]



청구항 5

제4항에 있어서, 상기 이소루이시락투신은 씹바귀 지상부 추출물 유래인 것을 특징으로 하는 구강건조증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 이소루이시락투신은 침샘 세포(human salivary gland cells)에서 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 특징으로 하는 구강건조증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

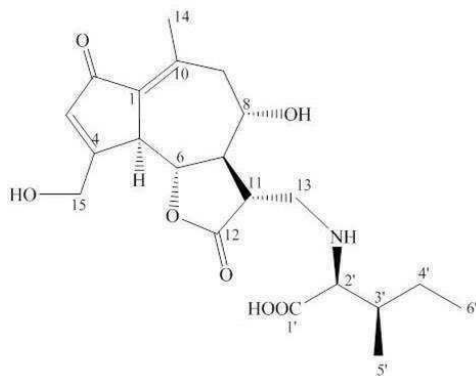
청구항 7

제4항에 있어서, 상기 구강건조증은 방사선요법, 이하선염, 바세도우씨병, 당뇨병, 콜라겐 질환, 스트레스, 노화 또는 의약품의 부작용에 기인한 구강건조증인 것을 특징으로 하는 구강건조증 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 이소루이시락투신(isoleucilactucin) 을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 및 개선용 건강기능성식품 조성물.

[화학식 1]



청구항 9

제8항에 있어서, 상기 이소루이시락투신은 씹바귀 지상부 추출물 유래인 것을 특징으로 하는 구강건조증 예방 및 개선용 건강기능성식품 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 이소루이시락투신은 침샘 세포(human salivary gland cells)에서 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 특징으로 하는 구강건조증 예방 및 개선용 건강기능성식품 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 구강건조증은 방사선요법, 이하선염, 바세도우씨병, 당뇨병, 콜라겐 질환, 스트레스, 노화 또는 의약품의 부작용에 기인한 구강건조증인 것을 특징으로 하는 구강건조증 예방 및 개선용 건강기능성식품 조성물.

품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 씹바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강 건조증 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 씹바귀 지상부 추출물 또는 씹바귀 지상부 추출물 유래 신규한 화합물 2종을 포함한 총 13종의 화합물로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강 건조증 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 구강건조증(xerostomia)은 타액이 어떠한 원인에 의해서 지속적으로 분비되지 않아 입안이 마르게 되는 증상으로, 침샘의 병적인 위축 또는 노화에 의해서 나타나는 것으로 알려져 있다. 구강 건조증의 원인은 다양하게 보고되어 있는데, 쇼그렌 증후군, 빈혈, 당뇨, 영양소 결핍, 노화 등의 전신적인 원인에 의해 타액의 양이 감소할 수 있으며, 이 외에도 다양한 약물 복용, 신경계 질환에 의해서도 발생할 수 있다.

[0004] 타액은 귀밑샘, 턱밑샘, 혀밑샘의 3 개의 대타액선과 구강 내에 골고루 분포해 있는 작은 소타액선들에 의해 분비된다. 이러한 조직의 기능이 저하되면 타액의 분비가 감소되어 구강건조증의 증상이 나타나게 된다. 구강건조증이 나타나면 타액선의 용액, 단백질 및 뮤신에 의한 구강 내 보호 효과가 현저히 감소하여 침샘 조직의 파괴가 나타난다. 타액의 분비가 감소되어 만성적인 구강건조증으로 발전하면 발음을 변화시키고 음식물의 저작 활동 및 목넘김을 어렵게 하며, 구강 내 작열감을 유발하고 충치 및 구강 질환의 위험을 증가시킨다.

[0005] 타액 분비에 영향을 미치는 세포 내 요인으로는 아밀라제(amylase)와 같은 소화 효소 및 아쿠아포린 5(Aquaporin 5, AQP5)와 같은 통로 단백질이 있으며, 무스카린 작용제(muscarinic agonist) 또는 아드레날린 작용제(adrenergic agonist)와 같은 부교감, 교감신경 작용제들도 영향을 미칠 수 있다. α -아밀라제는 타액에서 찾을 수 있는 대표적인 소화효소로서 초기 전분을 분해하는 역할을 한다. α -아밀라제는 랫트의 췌장 선포세포에서 단백질 분비에 관여하는 세포 기관 또는 침샘의 선포 세포 및 선관 세포에서 발현되어, 침샘의 기능을 판단할 수 있는 바람직한 표지자로서 사용될 수 있다. AQP5는 타액을 분비하는 선포 세포의 끝쪽막에서 발현되는 주요 수송 단백질이다. AQP5는 물을 특이적으로 수송하는 역할을 하여 타액의 99%를 차지하는 물을 분비하는데 있어 필수적인 요소로 작용한다. 구강건조증의 주요 원인으로 꼽히는 쇼그렌 증후군과 같은 자가면역질환 및 비-비만성 당뇨병 마우스에서 AQP5가 비정상적으로 발현되는 것이 보고된 바 있다.

[0006] 현재 구강건조증 치료를 위해서 많은 연구가 진행되고 있으나, 아직까지 증상의 원인을 치료하기보다는 증상을 완화시키는 대중적인 방법이 주로 시행되고 있다. 수분 섭취를 늘려 입안을 촉촉하게 유지시키고, 무설탕 껌 씹기, 레몬향 음료 복용, 인공타액 사용, 구연산 첨가 양치 용액 등을 사용할 수 있고, 그 이외에 새로 개발된 스프레이용 타액 제제들과 전기 자극법이 시험적으로 사용되고 있다. 이들은 그 효과가 일시적이고 한정적이기 때문에 보다 근본적인 구강건조증의 치료가 가능한 치료제 개발을 위한 연구가 계속되고 있다.

[0007] 현재 타액분비 촉진 약물로 무스카린 수용체 효능제로 알려진 아네톨 트리티온, 및 세비멜린 염산염 등이 사용되는데, 이들은 그 효과가 불안정하고 오심, 구토, 식욕감퇴, 복부 불쾌감과 같은 소화기계 부작용 가능성의 문제가 있는 등의 단점이 제기되고 있다. 이러한 상황에서, 타액분비 저하의 치료를 위한 새로운 치료제의 개발이 요구된다. 특히, 당뇨병 환자는 타액의 유속이 감소하여, 당뇨병 환자에서 유발되는 구강건조증을 개선/치료가 반드시 필요한 상황이나, 이를 위해 시판되는 약은 없는 실정이다.

[0008]

[0009] 씹바귀(*Ixeridium dentatum*)는 한국, 일본 및 중국 등지에서 주로 서식하는 약용 식물로서 간염, 소화불량, 당뇨병, 알러지 및 암의 치료 등 다양한 질병의 치료에 사용되고 있다. 종래 보고된 바에 따르면, 씹바귀의 메탄올 추출물은 당뇨병 동물 모델에서 트리글리세라이드 및 콜레스테롤의 수준을 감소시켜 당뇨병 치료 효과를 나타낼 수 있다. 이 외에도 씹바귀의 항산화 활성은 마우스의 뇌에서 글루타치온의 농도를 유지하여 산화 스트레스를 감소시킬 수 있음이 보고된 바 있다.

[0010] 씹바귀의 구강건조증 치료 용도와 관련하여는, 시험관 내(*invitro*)에서 침샘 세포를 높은 포도당 농도에 노출하였을 때 아밀라제의 분비가 증가할 수 있어 구강건조증 치료에 효과를 나타낼 수 있음이 공지된 바 있다. 또한, 본 발명의 발명자들은 이전의 연구에서 씹바귀 뿌리 추출물을 사용하여 침샘 세포에서 아밀라아제 분비 조절에

대한 분자적 메커니즘을 조사한 바 있다 (Park S, *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.*, 25:4562-4566, 2015; Lee HY, *et al.*, *Food Chem Toxicol.*, 62:739-749, 2013).

[0011] 이에, 본 발명자들은 좀 더 효과적인 구강건조증을 개선/치료하기 위한 치료제를 개발하기 위해 예의 노력한 결과, 씹바귀의 지하부 추출물보다 씹바귀 지상부 추출물이 구강건조증 개선 효과가 더 우수한 것을 확인하여 씹바귀 지상부의 효능 물질을 확인하였다. 또한, 씹바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 신규한 화합물 2종을 포함한 총 13종의 화합물이 아밀라아제 활성을 증가시키는 것을 확인하였으며, 이 중 화합물 1, 2, 10, 11 및 13은 양성 대조군과 비교하여 유의한 아밀라아제 활성 증가 효능을 보이는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 씹바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

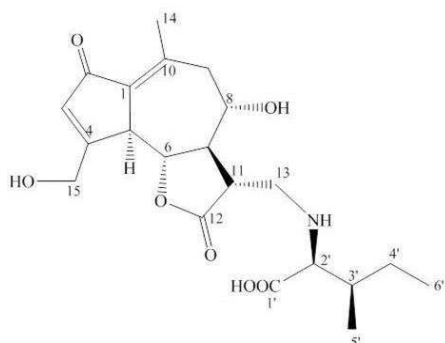
[0014] 본 발명의 다른 목적은 씹바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0016] 상술한 목적을 달성하기 위해,

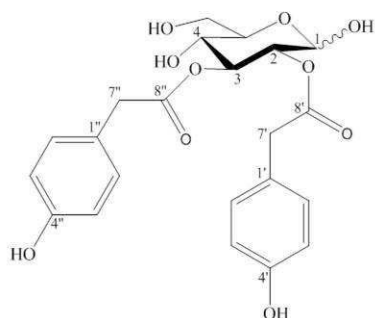
[0017] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이소루이시락투신(isoleucilactucin) 또는 하기 화학식 2로 표시되는 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드(2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl)glucopyranoside)를 제공한다.

[0018] [화학식 1]



[0019]

[0020] [화학식 2]



[0021]

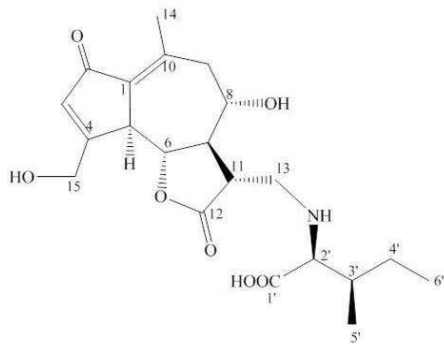
[0022] 본 발명의 바람직한 일실시예에 있어서, 상기 화합물은 씹바귀 지상부 추출물 유래일 수 있으며, 바람직하게 씹바귀 잎 추출물 유래일 수 있다.

[0023] 본 발명의 바람직한 다른 일실시예에 있어서, 상기 화합물은 침샘 세포에서 아밀라아제 분비를 촉진시킬 수 있

다.

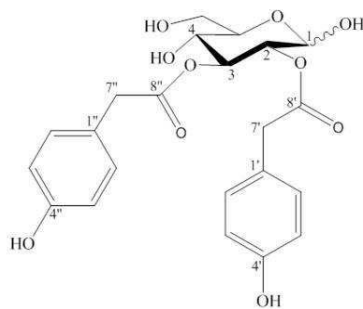
[0025] 본 발명은 또한, 쑥바귀 지상부 추출물; 또는 하기 화학식 1로 표시되는 이소루이시락투신(isoleucilactucin), 하기 화학식 2로 표시되는 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드(2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl) glucopyranoside), 하기 화학식 3으로 표시되는 11 β ,13-디하이드로락투신(11 β ,13-dihydrolactucin), 하기 화학식 4로 표시되는 치커리오사이드 B(cichorioside B), 하기 화학식 5로 표시되는 크레피디아사이드(crepidiaside B), 하기 화학식 6으로 표시되는 락투사이드 A(lactuside A), 하기 화학식 7로 표시되는 디하이드로시린진(dihydrosyringin), 하기 화학식 8로 표시되는 3-(4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)프로필 β -D-글루코피라노사이드(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propyl β -D-glucopyranoside), 하기 화학식 9로 표시되는 아스트라갈린(astragalin), 하기 화학식 10으로 표시되는 루테인 7-O- β -D-글루코피라노사이드(luteolin 7-O- β -D-glucopyranoside), 하기 화학식 11로 표시되는 퀘르시메리트린(quercimeritrin), 하기 화학식 12로 표시되는 이소퀘르세틴(isoquercetin) 및 하기 화학식 13으로 표시되는 퀘르세틴 3-O- β -D-자일로피라노사이드(quercetin 3-O- β -D-xylopyranoside)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물;을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 및 치료용 약학적 조성물 또는 구강건조증 예방 및 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0026] [화학식 1]



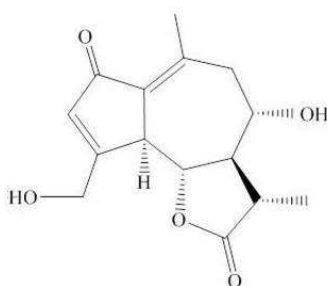
[0027]

[0028] [화학식 2]



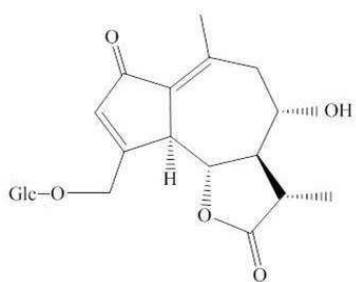
[0029]

[0030] [화학식 3]



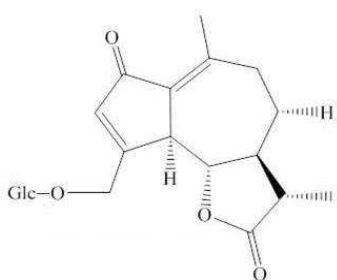
[0031]

[0032] [화학식 4]



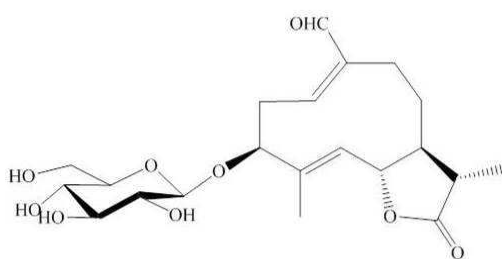
[0033]

[0034] [화학식 5]



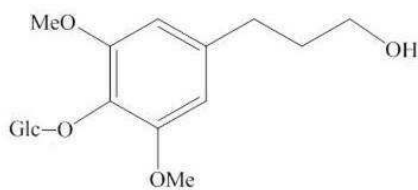
[0035]

[0036] [화학식 6]



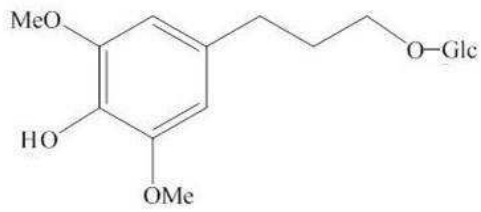
[0037]

[0038] [화학식 7]



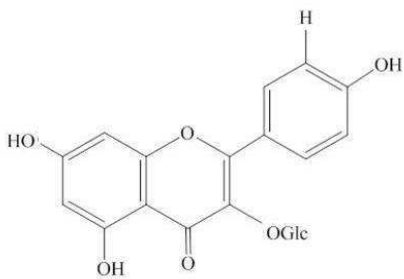
[0039]

[0040] [화학식 8]



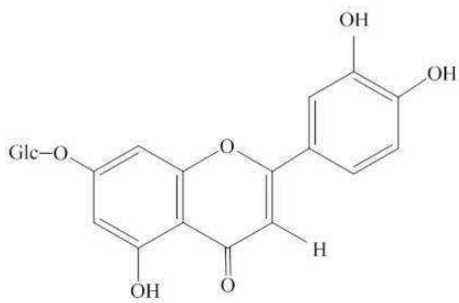
[0041]

[0042] [화학식 9]



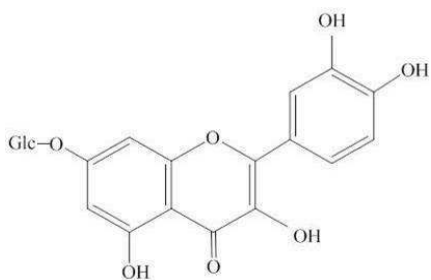
[0043]

[0044] [화학식 10]



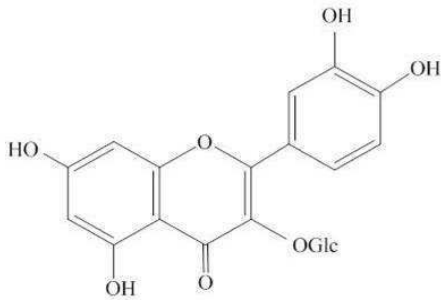
[0045]

[0046] [화학식 11]



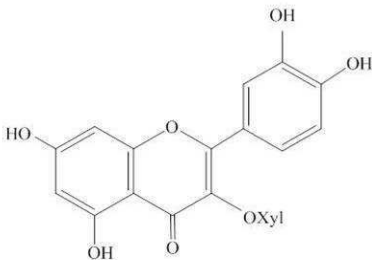
[0047]

[0048] [화학식 12]



[0049]

[0050] [화학식 13]



[0051]

[0052] 본 발명의 바람직한 일실시예에 있어서, 상기 화합물은 씀바귀 지상부 추출물 유래일 수 있으며, 바람직하게 씀바귀 잎 추출물 유래일 수 있다.

[0053] 본 발명의 바람직한 다른 일실시예에 있어서, 씀바귀 지상부 추출물 또는 상기 화합물은 침샘 세포에서 아밀라아제 분비를 촉진 시킬 수 있다.

[0054] 본 발명의 바람직한 다른 일실시예에 있어서, 상기 구강건조증은 방사선요법, 이하선염, 마세도우씨병, 당뇨병, 콜라겐 질환, 스트레스, 노화 또는 의약품의 부작용에 기인한 구강건조증일 수 있다.

발명의 효과

[0056] 본 발명에 따른 씀바귀 지상부 추출물 및 이로부터 분리된 화합물 1 내지 화합물 13은 고농도 포도당 처리된 침샘 세포에서 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 확인하였으며, 상기 화합물 중 이소루이시락투신(isoleucilactucin; 화합물 1), 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드(2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl)glucopyranoside; 화합물 2), 루테인 7-O-β-D-글루코피라노사이드(luteolin 7-O-β-D-glucopyranoside; 화합물 10), 퀘르시메리트린(quercimeritrin; 화합물 11) 및 퀘르세틴 3-O-β-D-자일로피라노사이드(quercetin 3-O-β-D-xylopyranoside; 화합물 13)는 양성 대조군과 비교하여 유의한 아밀라아제 활성 증가 효능을 보이는 것을 확인하였으므로, 구강건조증 예방 및 치료용 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0058] 도 1은 씀바귀 지상부 추출물 유래 화합물 1 내지 화합물 13의 분리과정을 나타낸 모식도이다.

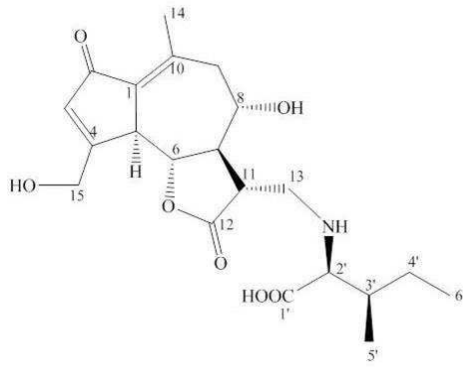
도 2는 씀바귀 지상부 추출물 및 지하부 추출물을 침샘세포에 각각 처리하였을 때 아밀라아제 활성을 비교한 데이터이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

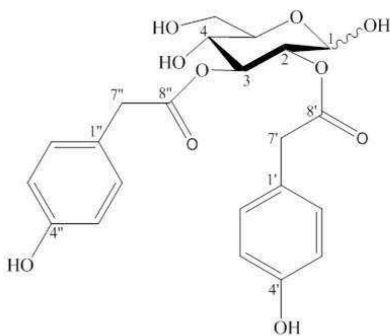
[0061] 본 발명은 일 관점에서, 하기 화학식 1로 표시되는 이소루이시락투신(isoleucilactucin) 또는 하기 화학식 2로 표시되는 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드(2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl)glucopyranoside)에 관한 것이다.

[0062] [화학식 1]



[0063]

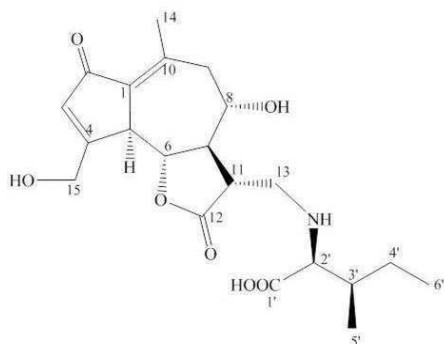
[0064] [화학식 2]



[0065]

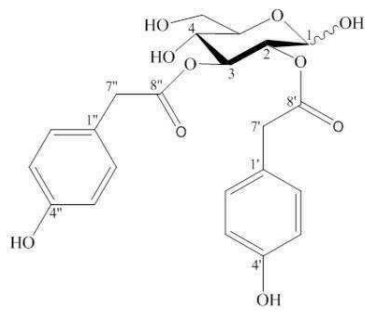
[0066] 본 발명은 다른 관점에서, 씌바귀 지상부 추출물 또는 하기 화학식 1로 표시되는 이소루이시락투신(isoleucilactucin), 하기 화학식 2로 표시되는 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드(2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl) glucopyranoside), 하기 화학식 3으로 표시되는 11 β ,13-디하이드로락투신(11 β ,13-dihydrolactucin), 하기 화학식 4로 표시되는 치커리오사이드 B(cichorioside B), 하기 화학식 5로 표시되는 크레피디아사이드(crepidiaside B), 하기 화학식 6으로 표시되는 락투사이드 A(lactuside A), 하기 화학식 7로 표시되는 디하이드로시린진(dihydrosyringin), 하기 화학식 8로 표시되는 3-(4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)프로필 β -D-글루코피라노사이드(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propyl β -D-glucopyranoside), 하기 화학식 9로 표시되는 아스트라갈린(astragalin), 하기 화학식 10으로 표시되는 루테인 7-O- β -D-글루코피라노사이드(luteolin 7-O- β -D-glucopyranoside), 하기 화학식 11로 표시되는 퀘르시메리트린(quercimeritrin), 하기 화학식 12로 표시되는 이소퀘르세틴(isoquercetin) 및 하기 화학식 13으로 표시되는 퀘르세틴 3-O- β -D-자일로피라노사이드(quercetin 3-O- β -D-xylopyranoside)로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0067] [화학식 1]



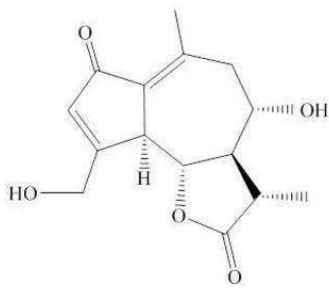
[0068]

[0069] [화학식 2]



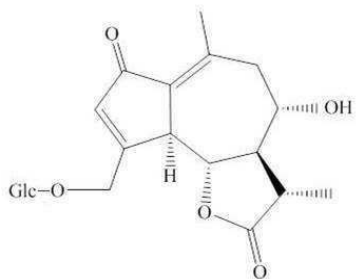
[0070]

[0071] [화학식 3]



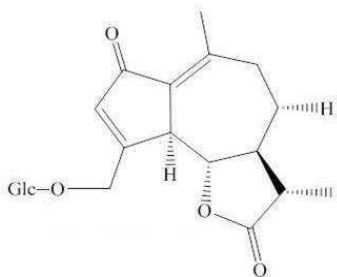
[0072]

[0073] [화학식 4]



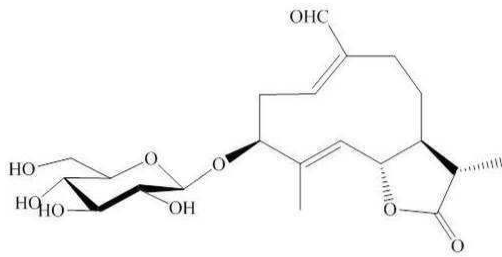
[0074]

[0075] [화학식 5]



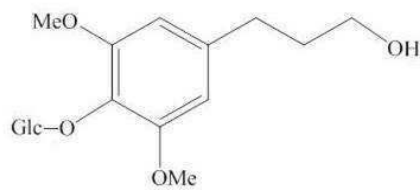
[0076]

[0077] [화학식 6]



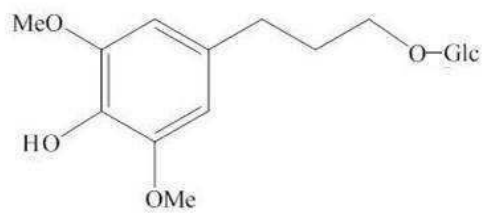
[0078]

[0079] [화학식 7]



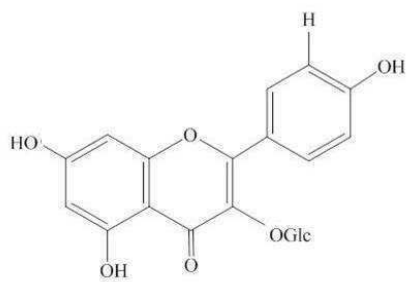
[0080]

[0081] [화학식 8]



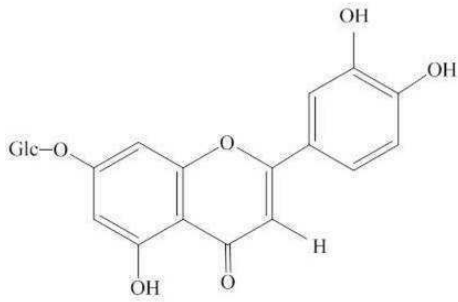
[0082]

[0083] [화학식 9]



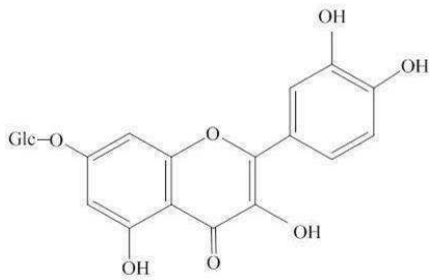
[0084]

[0085] [화학식 10]



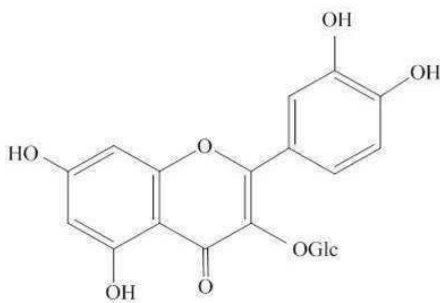
[0086]

[0087] [화학식 11]



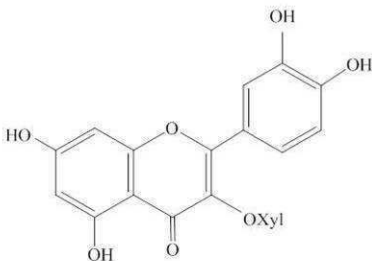
[0088]

[0089] [화학식 12]



[0090]

[0091] [화학식 13]



[0092]

[0094] 본 발명은 또 다른 관점에서, 씬바귀 지상부 추출물 또는 상기 화학식 1 내지 13으로 표시되는 화합물로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 및 개선용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

[0096] 본 발명에 있어서, 씬바귀 지상부 추출물은 바람직하게 씬바귀 잎 추출물인 것을 특징으로 할 수 있으며, 상기 화합물은 씬바귀 지상부 추출물, 바람직하게는 씬바귀 잎 추출물 유래인 것을 특징으로 할 수 있다.

[0097] 상기 씬바귀 지상부 또는 씬바귀 잎은 물, C₁ 내지 C₂의 저급 알코올 또는 이들의 혼합물을 용매로 하여 추출하는 것이 바람직하며, 상기 저급 알코올은 에탄올 또는 메탄올인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

- [0098] 본 발명의 구체적인 일구현예에서, 씹바귀 잎에서 신규한 화합물 2종을 포함하는 총 13종의 화합물을 분리하였으며(도 1), 신규한 화합물 2종은 분광학적 분석 및 구조 분석을 통해 세스키테르펜 락톤(sesquiterpene lactone)계인 이소루이시락투신(isoleucilactucin; 화합물 1, 화학식 1), 페닐에타노이드 토토머(phenylethanoid tautomer)계인 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드(2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl)glucopyranoside; 화합물 2, 화학식 2)인 것을 확인하였다.
- [0099] 나머지 화합물 3 내지 화합물 13은 각각 하기와 같다.
- [0100] 화합물 3: 11 β ,13-디하이드로락투신(11 β ,13-dihydrolactucin; 화학식 3),
- [0101] 화합물 4: 치커리오사이드 B(cichorioside B; 화학식 4),
- [0102] 화합물 5: 크레피디아사이드(crepidiaside B; 화학식 5),
- [0103] 화합물 6: 락투사이드 A(lactuside A; 화학식 6),
- [0104] 화합물 7: 하이드로시린진(dihydrosyringin; 화학식 7),
- [0105] 화합물 8: 3-(4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)프로필 β -D-글루코피라노사이드(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propyl β -D-glucopyranoside; 화학식 8),
- [0106] 화합물 9: 아스트라갈린(astragalin; 화학식 9),
- [0107] 화합물 10: 루테인 7-O- β -D-글루코피라노사이드(luteolin 7-O- β -D-glucopyranoside; 화학식 10),
- [0108] 화합물 11: 퀘르시메리트린(quercimeritrin; 화학식 11),
- [0109] 화합물 12: 이소퀘르세틴(isoquercetin; 화학식 12) 및
- [0110] 화합물 13: 퀘르세틴 3-O- β -D-자일로피라노사이드(quercetin 3-O- β -D-xylopyranoside; 화학식 13).
- [0111] 본 발명의 화합물 3 내지 화합물 13은 기존에 알려진 화합물이긴 하나, 각각의 화합물에 대한 구강건조증 예방 및 치료/개선 효과에 대해서는 공지된 바 없다.
- [0112] 본 발명에 있어서, 상기 씹바귀 지상부 추출물 또는 상기 화학식 1 내지 13으로 표시되는 화합물로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물은 침샘 세포(human salivary gland cells)에서 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0113] 본 발명의 구체적인 다른 구현예에서, 고평도당 처리된 인간 유래 침샘 세포(human salivary gland cells, HSG cells)에 씹바귀 지상부 추출물로부터 분리한 화합물 1 내지 13을 처리하여 아밀라아제 활성을 측정하였다. 침샘 세포에 고평도당의 포도당을 처리하게 되면 타액 분비에 의존하는 아밀라아제 활성이 감소되는 것으로 알려졌으며, 아밀라아제 활성은 α -아밀라아제에 의해 가수분해된 색소 생성물인 니트로페놀(nitrophenol) 수준 측정을 통해 확인하였다. 이는 타액 α -아밀라아제 활성을 측정하기 위한 간단하고 직접적인 동역학적 방법으로 간주된다.
- [0114] 표 1에 나타난 바와 같이 씹바귀 지상부 추출물을 포함하는 모든 화합물 는 아밀라아제 분비를 증가시키는 것을 확인하였으며, 특히, 화합물 1, 2, 10, 11 및 13은 양성대조군과 유사하거나 높은 아밀라아제 분비 증가 효능을 나타내는 것을 확인하였다.
- [0115] 또한, 본 발명의 구체적인 또 다른 구현예에서, 씹바귀 지상부 추출물 및 지하부 추출물을 고평도당 처리된 인간 유래 침샘 세포에 처리한 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 씹바귀 지하부 추출물을 처리한 것보다 씹바귀 지상부를 처리하였을 때 더 우수한 효능을 나타낸 것을 확인하였다.
- [0117] 즉, 본 발명의 씹바귀 지상부 추출물 또는 화합물 1 내지 13으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물은 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 확인하였으며, 이는 타액의 분비가 개선된 것을 의미하므로, 본 발명의 씹바귀 지상부 추출물 및 이로부터 분리된 화합물은 구강건조증 예방 및 치료용 조성물로 용이하게 사용될 수 있다.
- [0118] 본 발명에 있어서, 상기 구강건조증은 방사선요법, 이하선염, 바세도우씨병, 당뇨병, 콜라겐 질환, 스트레스, 노화 또는 의약품의 부작용에 기인한 구강건조증인 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0119]
- [0120] 본 발명의 구강건조증 예방 및 치료용 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적

으로 허용 가능한 담체를 포함하는 상기 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0121] 상기 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 감염된 바이러스 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물은 1일 0.0001 내지 1000mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 100mg/kg으로 투여하는 것이 좋다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0122] 상기 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 목적하는 바에 따라 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 폐내 투여, 경구 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다

[0123]

[0124] 본 발명의 씌바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물은 구강건조증의 예방 또는 개선을 목적으로 식품 조성물에 첨가될 수 있다. 본 발명의 화합물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조 시에 본 발명의 화합물은 원료 조성물 중 0.01 ~ 10 중량%, 바람직하게는 0.05 ~ 1중량%의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하로도 사용될 수 있다.

[0125] 상기 식품의 종류에 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강식품을 모두 포함한다.

[0126] 본 발명의 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토스, 슈크로스 및 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로덱스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르트마과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 0.01 ~ 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 ~ 0.03 g 이다.

[0127] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 ~ 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다. 그밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 과육의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01 ~ 10 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다. 이들 성분들은 독

립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

- [0128] 아울러, 본 발명은 쑥바귀 지상부 추출물 또는 상기 화학식 1 내지 13으로 표시되는 화합물로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는 구강건조증 예방 및 개선용 의약품 조성물을 제공한다.
- [0129] 본 발명의 화합물을 의약품 첨가물로 사용할 경우, 상기 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다.
- [0130] 바람직하게는, 상기 의약품 조성물은 구강 청정제, 구강 세정제, 구강용 연고제 또는 치약일 수 있다.
- [0131]
- [0132] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다.
- [0133] 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

실시예 1

[0135] 쑥바귀 지상부 추출물 제조

[0136] 1-1 : 쑥바귀 지상부 메탄올 추출물 및 분획물 제조

- [0137] 쑥바귀 잎은 2017년 5월 전북 전주에서 수집되었으며, 농촌진흥청(Rural Development Administration) 국립원예특작과학원(National Institute of Horticultural and Herbal Science)의 이상원 박사님으로부터 인증을 받은 후, 바우처 표본(ID201705)은 연세대학교 약학 대학 식물표본 보관소에 보관하였다.
- [0138] 건조된 쑥바귀 지상부 5.0 kg을 10 ℓ에 침지하고 4시간 동안 초음파 추출한 다음, 추출액을 여과하였다. 여과하여 수득한 용매는 진공상태에서 감압 농축하여 쑥바귀 지상부 메탄올 추출물 290.0 g을 수득하였다.
- [0139] 수득한 쑥바귀 지상부 메탄올 추출물을 증류수에 현탁한 후, 동량의 *n*-헥산을 가하고 흔들어 헥산 분획을 수득하고 이를 감압 농축하여 91.0 g의 헥산 분획(ID1)을 수득하였다. 또한, 증류수에 다시 에틸아세테이트를 가하고 흔들어, 에틸아세테이트 분획을 수득하고 이를 감압 농축하여 15.1 g의 분획물 (ID2)을 수득하였다. 그런 다음, 마지막으로 남은 수층을 감압 농축하여 178.0 g의 물 분획물 (ID3)을 수득하였다 (도 1).

[0141] 1-2 : 쑥바귀 추출물 및 이의 분획물로 부터 활성 성분 분리

- [0142] 쑥바귀 지상부 메탄올 추출물 및 이의 헥산, 에틸아세테이트 및 물 분획물로부터 유용 활성 성분을 분리하였다. 활성성분 분리에 사용한 크로마토그래피 장비는 다음과 같다. 분리용 HPLC는 AGILENT 1200 HPLC 시스템을 사용하였다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카-겔 컬럼(Kieselgel 60, 70-230 mesh 및 230-400 mesh, Merck) 또는 YMC RP-18 레진(30-50 μ m, Fujisilisa Chemical Ltd.)을 사용하였다. 박막 크로마토그래피(TLC) 수행에서는 silica-gel 60 F254 TLC 플레이트(0.25 mm, Merck) 및 RP-18 F254S 플레이트(0.25 mm, Merck)을 사용하였다.
- [0143] 구체적으로, 상기 실시예 1-1에서 수득한 에틸아세테이트 분획물(ID2) 15.1 g을 실리카 겔 컬럼에서 크로마토그래피로 분리하였다. 이때 이동상 용매는 클로로포름:메탄올을 10:1(v/v)에서 1:1(v/v)이 되도록 농도구배하여, 총 4개의 분획을 수득하고, 이를 각각 ID2A(1.5 g), ID2B(3.3 g), ID2C(2.3 g) 및 ID2D(2.2 g)으로 명명하였다.
- [0144] 이 중 ID2B 분획을 다시 YMC RP-18 컬럼에 로딩하고, 메탄올:물을 4:1 (v/v)로 혼합한 이동상 용매를 사용하여 3 개의 소분획을 용출하고, 이를 각각 ID2B1(1.0 g), ID2B2(1.3 g) 및 ID2B3(0.6 g)으로 명명하였다. 그런 다음, 다시 상기 ID2B1 소분획을, J'sphere ODS H-80 컬럼(250 mm X 20 mm)을 장착한 HPLC에 로딩하고, 22% MeCN 수용액을 3 ml/분의 유속으로 흘려주어 최종적으로 화합물 2(20.4 mg), 화합물 5(1.4 mg) 및 화합물 6(18.5 mg)을 수득하였다. 또한, 상기 ID2B3 소분획을 위와 동일한 조건으로 HPLC에 로딩하여 화합물 10(7.1 mg) 및 화합물 13(18.4 mg)을 수득하였다.
- [0145] 상기에서 수득한 물 분획물(ID3)을 Diaion HP-20 컬럼에서 크로마토그래피로 분리하였다. 이 때 이동상 용매는 메탄올:물을 1:3(v/v)에서 3:1(v/v)이 되도록 농도 구배하여, 총 3 개의 분획을 수득하고, 이를 각각 ID3A(14.5g), ID3B(13.3g) 및 ID3C(23.2g)로 명명하였다.
- [0146] 상기 ID3B 분획을 다시 실리카 겔 컬럼에 로딩하고, 클로로포름:메탄올을 10:1 (v/v)로 혼합한 이동상 용매를

사용하여 3 개의 소분획을 용출하고, 이를 각각 ID3B1(2.6 g), ID3B2(3.2 g), 및 ID3B3(1.1 g)로 명명하였다. 그런 다음, 다시 상기 ID3B1 소분획을, J'sphere ODS H-80 컬럼(250 mm X 20 mm)을 장착한 HPLC에 로딩하고, 8% MeCN 수용액을 3 ml/분의 유속으로 흘려주어 최종적으로 화합물 7(3.6 mg), 화합물 8(1.5 mg) 및 화합물 9(2.4 mg)을 수득하였다. 또한, 상기 ID3B2 소분획을 위와 동일한 조건에서 화합물 3(10.4 mg) 및 화합물 4(3.2 mg)을 수득하였다.

[0147] 상기 ID3C 분획을 다시 YMC RP-18 컬럼에 로딩하고, 메탄올:물을 1:2 (v/v)로 흘려주어 최종적으로 화합물 1(5.2mg), 화합물 11(7.8mg) 및 화합물 12(117.3 mg)을 수득하였다.

실시예 2

[0149] **썸바귀 유래 화합물 분석**

[0150] 썸바귀 지상부 메탄올 추출물로부터 분리된 화합물을 분리하고, 이의 구조적인 특징을 확인하기 위해 사용한 실험 장비 및 기구는 다음과 같다. 화학적 이동(Chemical shift)은 TMS를 이용하여 백만분율(parts per million, ppm)으로 분석하였다. NMR 스펙트럼 분석은 수소 및 탄소를 사용하여 분석하였으며, 각각 400 MHz 및 100 MHz에서 Agilent 400-MR-NMR 분광 광도기를 사용하여 분석하였다. 결과 분석은 MestReNova ver.6.0.2 프로그램으로 수행하였다. HS-ESI-MS 스펙트럼 분석은 AGILENT 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS 시스템을 사용하여 수득하였다. 화합물의 선광성(Optical rotation)은 Jasco DIP-370 자동 편광계(polarimeter)를 사용하여 측정하였다.

[0152] 각 화합물에 대한 분석결과는 하기와 같다.

[0153] 화합물 1

[0154] 백색 무정형 분말 : $[\alpha]_D^{20}$: -11.4 (c 0.02, MeOH); CD (c = 1×10^{-3} , MeOH) $\Delta \epsilon$ (nm) -3.86 (262); $C_{21}H_{29}NO_7$, HR-ESI-MS m/z : 389.1825 $[M-H_2O]^+$ (calcd for $C_{21}H_{27}NO_6$, 389.1838); 1H (methanol- d_4 , 400 MHz) δ : 6.40 (1H, s, H-3), 4.81 (1H, d, J = 18.6 Hz, H-15), 4.37 (1H, d, J = 18.6 Hz, H-15), 3.82 (1H, dd, J = 9.6, 10.5 Hz, H-6), 3.75 (1H, m, H-8), 3.66 (1H, overlapped, H-13), 3.41 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-2'), 3.16 (1H, m, H-11), 3.07 (1H, m, H-13), 2.82 (1H, dd, J = 11.1, 13.5 Hz, H-9), 2.51 (1H, m, H-7), 2.44 (1H, overlapped, H-9), 2.41 (3H, s, H-14), 1.91 (1H, m, H-3'), 1.61 (1H, dq, J = 7.2, 12.4 Hz, H-4'), 1.28 (1H, tt, J = 7.2, 16.5 Hz, H-4'), 15.8 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-5'), 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz, H-6') 및 ^{13}C NMR (methanol- d_4 , 100 MHz) δ : 197.0 (C-2), 176.1 (C-4), 174.5 (C-12), 172.3 (C-1'), 149.0 (C-10), 133.7 (C-1), 133.4 (C-3), 82.2 (C-6), 69.4 (C-2'), 68.8 (C-8), 63.1 (C-15), 60.9 (C-7), 49.5 (C-5), 48.8 (C-13), 48.2 (C-9), 45.2 (C-11), 37.5 (C-3'), 26.5 (C-4'), 21.8 (C-14), 15.8 (C-5'), 12.2 (C-6').

[0156] 화합물 2

[0157] 백색 무정형 분말 : $C_{22}H_{24}O_{10}$, HR-ESI-MS m/z : 447.1317 $[M-H]^-$ (calcd for $C_{22}H_{23}O_{10}$, 447.1297); 1H (methanol- d_4 , 400 MHz) δ : 7.00 (8H, d, J = 8.4 Hz, H_a -3', 5', 3'', 5''/ H_β -3', 5', 3'', 5''), 6.72 (4H, d, J = 8.4 Hz, H_a -2', 6', 2'', 6''/ H_β -2', 6', 2'', 6''), 5.22 (1H, d, J = 3.6 Hz, H_a -1), 5.39 (1H, t, J = 9.8 Hz, H_a -3), 5.05 (1H, t, J = 9.8 Hz, H_β -3), 4.72 (1H, d, J = 9.8 Hz, H_β -2), 4.68 (1H, d, J = 7.8 Hz, H_β -1), 4.64 (1H, d, J = 9.8 Hz, H_a -2), 3.84 (1H, overlapped, H_a -5), 3.82 (1H, overlapped, H_β -6), 3.70 (1H, overlapped, H_a -6), 3.65 (1H, overlapped, H_β -6), 3.56 (2H, overlapped, H_a -4/ H_β -4), 3.47 (1H, overlapped, H_a -6), 3.37 (1H, overlapped, H_β -5), 3.30 (2H, d, J = 3.2 Hz, H_a -7''/ H_β -7''), 3.19 (2H, d, J = 3.2 Hz, H_a -7'/ H_β -7') and ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ : 173.4 (C_a -8'/ C_β -8'), 173.2 (C_a -8''/ C_β -8''), 157.5 (C_a -4''/ C_β -4''), 157.4 (C_a -4'/ C_β -4'), 131.5 (C_a -3', 5', 3'', 5''/ C_β -3', 5', 3'', 5''), 126.1 (C_a -1''/ C_β -1''), 125.9 (C_a -1'/ C_β -1'), 116.2 (C_a -2', 6', 2'', 6''/ C_β -2', 6', 2'', 6''), 96.0 (C_β -1), 92.0 (C_a -1), 77.9 (C_β -5), 76.9 (C_β -3), 74.6 (C_β -2), 73.9 (C_a -3), 73.5 (C_a -2), 72.8

(C_α-5), 69.7 (C_α-4/C_β-4), 62.3 (C_β-6), 62.1 (C_α-6), 40.9 (C_α-7"/C_β-7"), 40.6 (C_α-7'/C_β-7').

[0159] 화합물 3

[0160] 백색 무정형 분말 : C₂₁H₂₈O₁₀, ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 6.41 (1H, br s, H-3), 4.87 (1H, br d, J = 19.5 Hz, H-15a), 4.42 (1H, br d, J = 19.5 Hz, H-15b), 3.72 (1H, t, J = 9.8 Hz, H-6), 3.66 (1H, m, H-8), 3.64 (1H, br d, J = 9.8 Hz, H-5), 2.83 (1H, dd, J = 13.7, 1.9 Hz, H-9a), 2.67 (1H, m, H-9b), 2.41 (3H, s, H-14), 2.39 (1H, br d, J = 14.2 Hz, H-11), 2.17 (1H, q, J = 11.2 Hz, H-7), 1.38 (3H, d, J = 7.3 Hz, H-13); ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ: 196.1 (C-2), 178.8 (C-12), 175.2 (C-4), 148.6 (C-10), 132.4 (C-3), 132.0 (C-1), 81.3 (C-6), 68.8 (C-15), 61.9 (C-8), 61.1 (C-7), 48.8 (C-5), 48.5 (C-9), 41.3 (C-11), 20.6 (C-14), 14.6 (C-13).

[0162] 화합물 4

[0163] 백색 무정형 분말 : C₂₁H₂₈O₁₀, ¹³C NMR (pyridine, 100 MHz) δ: 195.2 (C-2), 178.1 (C-12), 169.9 (C-4), 147.7 (C-10), 132.7 (C-3), 132.7 (C-1), 104.4 (C-1'), 81.5 (C-6), 78.6 (C-5'), 78.6 (C-3'), 75.4 (C-2'), 71.7 (C-4'), 69.3 (C-15), 69.1 (C-8), 62.8 (C-6'), 61.8 (C-7), 49.7 (C-5), 49.3 (C-9), 42.1 (C-11), 21.6 (C-14), 16.1 (C-13).

[0165] 화합물 5

[0166] 백색 무정형 분말 : C₂₁H₂₈O₉, ¹³C NMR (pyridine, 100 MHz) δ: 195.0 (C-2), 177.2 (C-12), 169.5 (C-4), 152.8 (C-10), 134.4 (C-3), 131.7 (C-1), 104.1 (C-1'), 82.5 (C-6), 78.3 (C-3'), 78.1 (C-5'), 75.0 (C-2'), 71.5 (C-4'), 68.8 (C-15), 62.6 (C-6'), 55.6 (C-7), 49.8 (C-5), 41.3 (C-11), 37.5 (C-9), 25.9 (C-8), 21.4 (C-14), 12.2 (C-13).

[0168] 화합물 6

[0169] 백색 무정형 분말 : C₂₁H₂₈O₉, ¹³C NMR (pyridine, 100 MHz) δ: 195.6 (C-14), 178.5 (C-12), 150.1 (C-1), 145.6 (C-10), 127.0 (C-5), 136.8 (C-4), 101.9 (C-1'), 80.2 (C-6), 79.8 (C-3), 78.2 (C-3'), 78.2 (C-5'), 74.9 (C-2'), 71.6 (C-4'), 62.7 (C-6'), 49.5 (C-7), 41.3 (C-11), 32.9 (C-2), 25.5 (C-9), 22.4 (C-8), 12.8 (C-13), 11.2 (C-15).

[0171] 화합물 7

[0172] 백색 무정형 분말 : C₁₇H₂₆O₉, ¹H (pyridine, 400 MHz) δ: 6.65 (2H, br s, H-2, 6), 5.64 (1H, d, J = 7.8, H-1'), 4.33-4.23 (5H, overlap, sugar moiety), 3.86 (2H, t, J = 7.2, H-9), 3.71 (6H, s, 3-OCH₃, 5-OCH₃), 2.78 (2H, t, J = 6.4, H-7), 1.99 (2H, m, H-8), ¹³C NMR (pyridine, 100 MHz) δ: 153.2 (C-3, 5), 138.7 (C-4), 133.8 (C-1), 106.8 (C-2, C-6), 104.9 (C-1'), 78.3 (C-3'), 78.0 (C-5'), 75.7 (C-2'), 71.2 (C-4'), 62.9 (C-6'), 61.1 (C-9), 56.3 (3-OCH₃, 5-OCH₃), 35.2 (C-8), 32.8 (C-7).

[0174] 화합물 8

[0175] 백색 무정형 분말 : C₁₇H₂₆O₉, ¹³C NMR (pyridine, 100 MHz) δ: 149.1 (C-3, 5), 134.5 (C-4), 134.1 (C-1), 106.7 (C-2, C-6), 104.5 (C-1'), 78.1 (C-3'), 77.9 (C-5'), 75.2 (C-2'), 71.6 (C-4'), 69.9 (C-9), 62.7 (C-6'), 56.7 (3-OCH₃, 5-OCH₃), 33.1 (C-8), 32.8 (C-7).

[0177] 화합물 9

[0178] 노란색 무정형 분말 : C₂₁H₂₀O₁₁, ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ: 179.4 (C-4), 166.9 (C-7), 163.0 (C-5), 161.5 (C-4'), 158.9 (C-9), 158.6 (C-2), 135.4 (C-3), 132.3 (C-2', 6'), 122.8 (C-1'), 116.0 (C-3', 5'), 105.5 (C-10), 104.2 (C-1"), 100.2 (C-6), 95.1 (C-8), 78.4 (C-3"), 78.0 (C-5"), 75.7 (C-2"), 71.3

(C-4"), 62.6 (C-6").

[0180] 화합물 10

[0181] 노란색 무정형 분말 : $C_{21}H_{20}O_{11}$, 1H (DMSO, 400 MHz) δ : 7.46 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz, H-6'), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-2'), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-5'), 6.79 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-8), 6.75 (1H, s, H-3), 6.45 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-6), 5.09 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-1"), 3.73-3.17 (5 H, m, H-2", 3", 4", 5" and 6"), ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) δ : 181.8 (C-4), 164.3 (C-2), 162.8 (C-7), 161.0 (C-5), 156.8 (C-9), 149.8 (C-4'), 145.7 (C-3"), 121.2 (C-1"), 119.0 (C-6"), 115.8 (C-5"), 113.4 (C-2"), 105.2 (C-10), 103.0 (C-3), 99.7 (C-1"), 99.4 (C-6), 94.6 (C-8), 77.0 (C-5"), 76.3 (C-3"), 73.0 (C-2"), 69.4 (C-4"), 60.5 (C-6").

[0183] 화합물 11

[0184] 노란색 무정형 분말 : $C_{21}H_{20}O_{12}$, ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) δ : 176.0 (C-4), 162.7 (C-7), 160.4 (C-5), 155.7 (C-9), 148.1 (C-2), 147.6 (C-4'), 145.2 (C-3'), 136.2 (C-3), 121.7 (C-1'), 120.0 (C-6'), 115.6 (C-2'), 115.4 (C-5'), 104.7 (C-10), 99.9 (C-1"), 98.7 (C-6), 94.2 (C-8), 77.2 (C-5"), 76.4 (C-3"), 73.1 (C-2"), 69.6 (C-4"), 60.6 (C-6").

[0186] 화합물 12

[0187] 노란색 무정형 분말 : $C_{21}H_{20}O_{12}$, ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) δ : 176.0 (C-4), 162.7 (C-7), 160.4 (C-5), 155.7 (C-9), 148.1 (C-2), 147.6 (C-4'), 145.2 (C-3'), 136.2 (C-3), 121.7 (C-1'), 122.7 (C-6'), 116.8 (C-2'), 116.1 (C-5'), 104.7 (C-10), 102.2 (C-1"), 100.4 (C-6), 95.5 (C-8), 77.1 (C-5"), 76.2 (C-3"), 74.3 (C-2"), 69.9 (C-4"), 61.1 (C-6").

[0189] 화합물 13

[0190] 노란색 무정형 분말 : $C_{21}H_{18}O_{11}$, ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ : 180.1 (C-4), 166.9 (C-7), 163.8 (C-5), 159.7 (C-2), 159.2 (C-9), 150.7 (C-4'), 146.8 (C-3'), 136.2 (C-3), 123.8 (C-1'), 124.1 (C-6'), 118.0 (C-2'), 116.8 (C-5'), 106.4 (C-10), 105.4 (C-1"), 100.7 (C-6), 95.6 (C-8), 78.3 (C-3"), 76.0 (C-2"), 71.8 (C-4"), 68.0 (C-5").

[0192] 화합물 1을 백색무정형분말로 수득하고 그 분자식을 m/z 389.1825 ($C_{21}H_{27}NO_6$, 389.1838)의 HR-ESI-MS $[M-H_{20}]^+$ 이온을 이용하여 $C_{21}H_{29}NO_7$ 으로 결정하였다. 1H -NMR 스펙트럼은 δ H 0.96, 1.03 및 2.41 (각 3H, s)에서 3개의 메틸 공명을 나타냈다. 화합물 1의 ^{13}C -NMR 및 HSQC 스펙트럼은 6개의 4차(quaternary) 탄소, 8개의 메틴(methine) 및 3개의 메틸 탄소(methyl carbon)를 포함하는 22개의 탄소 신호를 나타냈다. 1H - 및 ^{13}C -NMR 분석 결과 화합물 1의 구조가 아미노산 잔기를 갖는 락토신 유도체(lactucin derivative)인 것으로 나타났다. 화합물 1의 NMR 데이터는 백본(backbone)으로 11 β , 13-디하이드로락토신으로 나타내었다.

[0193] H-14(δ H 2.41) 및 C-1(δ C 133.7)/C-9(δ C 48.2)/C-10(δ C 149.0) 사이의 HMBC 상관관계에 의해 C-10에 메틸기의 존재가 확인되었으며, H-15(δ H 4.37 및 4.81) 및 C-3(δ C 133.4)/C-4(δ C 176.1)/C-5(δ C 49.5) 사이의 HMBC 상관관계에 의해 C-4에 하이드록시메틸렌의 존재가 확인되었다. 또한, C-1'(δ C 172.3), C-2'(δ C 69.4), C-3'(δ C 37.5), C-4'(δ C 26.5), C-5'(δ C 15.8) 및 C-6'(δ C 12.2)는 이소루이신의 존재를 암시한다. 이소루이신의 위치는 H-2'(δ H 3.41)에서 C-13(δ C 48.8)까지의 HMBC 상관관계에 의해 C-13에 위치하는 것으로 확인되었다. COSY 실험은 화합물 1에서 이소루이신의 스핀시스템 $-CH-CH(CH_3)-CH-CH_2-CH_3$ 를 확립하였다.

[0194] 많은 과이어놀리드(guaianolide, 세스퀴테르펜락톤의 기)가 썬바귀에서 보고되었으며, 생물발생 유도체로서, 화합물 1은 H-5에서 α -배열을 갖는 것으로 확인되었다. H-5/H-6(J = 10.5 Hz) 및 H-6/H-7(J = 11.1 Hz)의 큰 결합 상수(large coupling constant)는 H-5(α), H-6(β) 및 H-7(α)의 트랜스-배열로 확인되었다. 이들은 CD 스펙트럼에 의해 264 nm에서 음성 코튼 효과(negative Cotton effect)가 확인되었다. C-11에서 메틸렌기의 배열은 α 인 것으로 결정되었으며, 이는 H-7/H-11(J = 11.1 Hz)의 큰 결합 상수에 의해 결정되었다. 마지막으로, H-8(δ H 3.75) 및 H-11(δ H 3.16)의 NOE 상관관계에 의해 C-8에서 하이드록시 그룹의 α -배열이 확인되었다.

- [0195] 상기 결과에 기초하여 화합물 1은 이소루이시락투신(isoleucilactucin)으로 확립되었다.
- [0197] 화합물 2는 배색 비정질 분말로, 슈가 에피머(sugar epimer)의 혼합물로 수득되었으며, 이는 HPLC에서 두개의 분리된 피크를 나타내지만 혼합물로 이성화된 직후 이다. E라서 두개의 분리할 수 없는 화합물의 구조는 혼합물의 형태로 밝혀졌다. 음성 HR-ESI-MS는 447.1317(C₂₂H₂₃O₁₀, 447.1297)에서 신호를 나타내어 C₂₂H₂₄O₁₀ 분자식으로 확인되었다. 글루코실 잔기의 α- 및 β- 결합은 각각 δH 5.22 및 4.67에서 아노머 양성자(anomeric proton) 신호의 결합 상수(J = 3.6 및 7.2 Hz)로부터 확인되었다. 또한, 1H-NMR 스펙트럼은 2개의 p-하이드록시페닐아세틸기(p-hydroxyphenylacetyl group)을 나타내었다 : δH 6.72(d, J = 8.4 Hz) 및 7.00(d, J = 8.4 Hz), δH 3.19 및 3.30(2H each)에서의 A₂B₂-형 신호.
- [0198] 화합물 2의 13C-NMR 및 HSQC 스펙트럼은 6개의 4차(quaternary) 탄소, 13개의 메틴(methine) 및 3개의 메틸 탄소(methyl carbon)를 포함하는 22개의 탄소 신호를 나타냈다. 이러한 대칭형 벤젠 고리의 탄소들은 두개의 p-하이드록시페닐아세틸기의 존재를 다시한번 확인하였다. 화합물 2의 1H- 및 13C-NMR 데이터는 p-하이드록시페닐아세틸기가 하나만 존재하는 것을 제외하고는 2,3,4-트리-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노오스(2,3,4-tri-(4-hydroxyphenylacetyl)glucopyranose)와 매우 유사하였다.
- [0199] H-2(δH 4.64/4.72) 및 카보닐기(δC 173.4) 사이, H-3(δH 5.39/5.05) 및 카보닐기(δC 173.2) 사이의 HMBC 상관관계에 의해 C-2 및 C-3에서 p-하이드록시페닐아세틸기가 확인되었다.
- [0200] 따라서 화합물 2의 구조는 2,3-디-(4-하이드록시페닐아세틸)글루코피라노사이드 (2,3-di-(4-hydroxyphenylacetyl)glucopyranoside)로 확인되었다.
- [0202] 나머지 화합물 3 내지 13은 이들의 물성치를 각각 기존 문헌에 기재된 바와 비교하여 그 화합물 구조를 하기와 같이 동정하였다.
- [0203] 화합물 3: 11β,13-디하이드로락투신(11β,13-dihydrolactucin; Kim KH, *et al.*, *Arch Pharm Res.*, 31:983-988, 2008),
- [0204] 화합물 4: 치커리오사이드 B(cichorioside B; Seto M, *et al.*, *Chem Pharm Bull.*, 36:2423-2429, 1988),
- [0205] 화합물 5: 크레피디아사이드 B(crepidiaside B; Adegawa S, *et al.*, *Chem Pharm Bull.*, 33:4906-4911, 1985),
- [0206] 화합물 6: 락투사이드 A(lactuside A; Nishimura K, *et al.*, *Phytochemistry.*, 25:2375-2379, 1986),
- [0207] 화합물 7: 하이드로시린진(dihydrosyringin; Dou DQ, *et al.*, *J Chin Pharm Sci.*, 12:57-59, 2003),
- [0208] 화합물 8: 3-(4-하이드록시-3,5-디메톡시페닐)프로필 β-D-글루코피라노사이드(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)propyl β-D-glucopyranoside; Dou DQ, *et al.*, *J Chin Pharm Sci.*, 12:57-59, 2003),
- [0209] 화합물 9: 아스트라갈린(astragalin; Kim HJ, *et al.*, *J Nat Prod.*, 57:581-586, 1994),
- [0210] 화합물 10: 루테인 7-O-β-D-글루코피라노사이드(luteolin 7-O-β-D-glucopyranoside; Chiruvella KK, *et al.*, *J Biomed Sci.*, 3:269-278, 2007),
- [0211] 화합물 11: 퀘르시메리트린(quercimeritrin; Zheng ZP, *et al.*, *J Integr Plant Biol.*, 48:996-1000, 2006),
- [0212] 화합물 12: 이소퀘르세틴(isoquercetin; Vvedenskaya IO, *et al.*, *J Agric Food Chem.*, 52:188-195, 2004) 및
- [0213] 화합물 13: 퀘르세틴 3-O-β-D-자일로피라노사이드(quercetin 3-O-β-D-xylopyranoside; Kadota S, *et al.*, *Chem Pharm Bull.*, 38:2687-2697, 1990).

실시예 3

- [0215] **참바귀 지상부 유래 화합물의 아밀라아제 분비 촉진 활성 확인**
- [0216] 아밀라아제 활성은 공지된 문헌의 방법을 참고하여 고포도당 처리된 침샘 세포(Human salivary gland; HSG)에 본 발명에서 분리한 화합물을 처리하여 측정하였다. (Adegboye AA, *et al.*, *Eur J Med Chem.*, 150:248-260, 2018; Salar U, *et al.*, *Sci Rep.*, 7:16980-16980, 2017).
- [0217] 아밀라아제 활성은 α-아밀라아제에 의해 가수분해된 색소 생성물인 니트로페놀(nitrophenol) 수준 측정을 통해 확인하였다. 이는 타액 α-아밀라아제 활성을 측정하기 위한 간단하고 직접적인 동역학적 방법으로 간주된다.

[0218] 먼저, 아밀라아제 활성을 측정하기 위해, HSG 세포는 ATCC(American Type Culture Collection)로부터 구매하여 사용하였으며, 10 % FBS(Gibco), 5 mM 글루코스(Sigma, G-2), 100 U/ml 페니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신(Gibco), 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 젠타마이신(Gibco), 10 mM HEPES(Sigma, H3375) 및 중탄산나트륨(Sigma, S6014) (pH 7.4)을 함유하는 RPMI 1640 배지(Sigma R1363)를 사용하여 세포를 배양하였다. 70%의 confluency 후에, 세포는 7일 동안 고 포도당(40 mM)을 함유하는 RPMI 1640 배지로 계대 배양하였다. 매일 세포를 세척하고, 신선한 배지로 교환하였으며, 본 발명의 화합물 (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)을 처리하였다. 7 일째 배양 접시에서 배지를 수집하고 세포 배지에서 고농축 단백질을 수집하기 위해 한외 여과(Vivaspin 15R, Sartorius, United Kingdom)를 진행하였다. 이어서 4 °C에서 20 분 동안 3000g의 속도로 원심분리를 수행하여 단백질을 수득하였으며, 단백질 농도는 브래드포드 방법(Bradford Assay, BioRad, Hercules, 미국)을 사용하여 측정하였다.

[0219] 이후, 아밀라아제 활성을 측정하기 위해 96 웰 플레이트에 단백질 100 μg 씩 로딩한 다음, K711-100 (BioVision Inc., Milpitas)를 사용하여 제조사의 제공하는 프로토콜에 따라 아밀라아제 활성을 측정하였으며, α -아밀라아제 활성과 직접 관련이 있는 405 nm에서 흡광도를 측정하였다.

표 1

[0221] 본 발명의 화합물에 따른 아밀라아제 활성 비교

화합물	nitrophenol (nmol)
40 mM glucose 단독 처리	0.495 \pm 0.005
5 mM glucose 단독 처리	0.800 \pm 0.000
1	1.075 \pm 0.065
2	0.900 \pm 0.000
3	0.735 \pm 0.005
4	0.840 \pm 0.060
5	0.845 \pm 0.035
6	0.890 \pm 0.020
7	0.855 \pm 0.025
8	0.875 \pm 0.005
9	0.870 \pm 0.030
10	0.935 \pm 0.035
11	0.910 \pm 0.020
12	0.875 \pm 0.015
13	0.950 \pm 0.090
8-epiisolidiol-3-O- β -D-glucopyranoside	0.985 \pm 0.025

[0222] 표 1에 나타난 바와 같이 씌바귀 지상부 추출물을 포함하는 모든 화합물은 고농도 글루코오스 단독 처리군에 비해 아밀라아제 분비를 증가시키는 것을 확인하였으며, 특히, 화합물 1, 2, 10 및 13은 양성대조군과 유사하거나 높은 아밀라아제 분비 증가 효능을 나타내는 것을 확인하였다.

[0223] 즉, 본 발명의 씌바귀 지상부 추출물 또는 화합물 1 내지 13으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 화합물은 아밀라아제 분비를 촉진시키는 것을 확인하였으며, 이는 타액의 분비가 개선된 것을 의미하므로, 본 발명의 씌바귀 지상부 추출물 및 이로부터 분리된 화합물은 구강건조증 예방 및 치료용 조성물로 용이하게 사용될 수 있다.

실시예 4

[0225] 씌바귀 지상부 추출물 및 지하부 추출물의 아밀라아제 활성 비교

[0226] 본 발명에서는 씌바귀 지상부 추출물과 지하부 추출물의 아밀라아제 활성을 비교하기 위해, 상기 실시예 3과 동일한 방법을 아밀라아제 활성을 측정하였다.

[0227] 먼저, 씌바귀 지상부 추출물은 상기 실시예 1-1과 동일한 방법으로 추출하여 씌바귀 지상부 메탄올 추출물을 수득하였다.

[0228] 씌바귀 지하부 추출물은 지하부 1.2 kg을 3 ℓ 의 에탄올로 35°C에서 3시간 동안 3회 반복 추출한 다음 여과하였으며, 여과하여 수득한 용매는 진공상태에서 감압 농축하여 추출하여 준비하였다 (Bhattarai KR, *et al.*, *J Exp*

Pharmacol., 9:81-91, 2017).

[0229] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 썸바귀 지하부 추출물보다 썸바귀 지상부를 침샘 세포에 처리하였을 때 아밀라아제 분비가 현저하게 증가한 것을 확인하였다.

[0231] **제제예**

[0232] 하기에 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0234] <제제예 1> 산제의 제조

[0235] 썸바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물 20 mg

[0236] 유당 100 mg

[0237] 탈크 10 mg

[0238] 상기의 성분들을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조한다.

[0239]

[0240] <제제예 2> 정제의 제조

[0241] 썸바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물 10 mg

[0242] 옥수수전분 100 mg

[0243] 유당 100 mg

[0244] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0245] 상기의 성분들을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조한다.

[0247] <제제예 3> 캡슐제의 제조

[0248] 썸바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물 10 mg

[0249] 결정성 셀룰로오스 3 mg

[0250] 락토오스 148 mg

[0251] 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg

[0252] 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조한다.

[0254] <제제예 4> 주사제의 제조

[0255] 썸바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물 10 mg

[0256] 만니톨 180 mg

[0257] 주사용 멸균 증류수 2974 mg

[0258] $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg

[0259] 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2ml) 상기의 성분 함량으로 제조한다.

[0261] <제제예 5> 액제의 제조

[0262] 썸바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물 20 mg

[0263] 이성화당 10 g

[0264] 만니톨 5 g

[0265] 정제수 적량

[0266] 통상의 액제의 제조방법에 따라 정제수에 각각의 성분을 가하여 용해시키고 레몬향을 적량 가한 다음 상기의 성분을 혼합한 다음 정제수를 가하여 전체를 정제수를 가하여 전체 100ml로 조절한 후 갈색병에 충전하여 멸균시

켜 액제를 제조한다.

[0268] <제제예 6> 건강 식품의 제조

[0269] 썬바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물 1000 mg

[0270] 비타민 혼합물 적량

[0271] 비타민 A 아세테이트 70 μg

[0272] 비타민 E 1.0 mg

[0273] 비타민 B1 0.13 mg

[0274] 비타민 B2 0.15 mg

[0275] 비타민 B6 0.5 mg

[0276] 비타민 B12 02. μg

[0277] 비타민 C 10 mg

[0278] 비오틴 10 μg

[0279] 니코틴산아미드 1.7 mg

[0280] 엽산 50 μg

[0281] 판토텐산 칼슘 0.5 mg

[0282] 무기질 혼합물 적량

[0283] 황산제1철 1.75 mg

[0284] 산화아연 0.82 mg

[0285] 탄산마그네슘 25.3 mg

[0286] 제1인산칼륨 15 mg

[0287] 제2인산칼슘 55 mg

[0288] 구연산칼륨 90 mg

[0289] 탄산칼슘 100 mg

[0290] 염화마그네슘 24.8 mg

[0291] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0293] <제제예 7> 건강 음료의 제조

[0294] 썬바귀 지상부 추출물 또는 이로부터 분리된 화합물 1000 mg

[0295] 구연산 1000 mg

[0296] 올리고당 100 g

[0297] 매실농축액 2 g

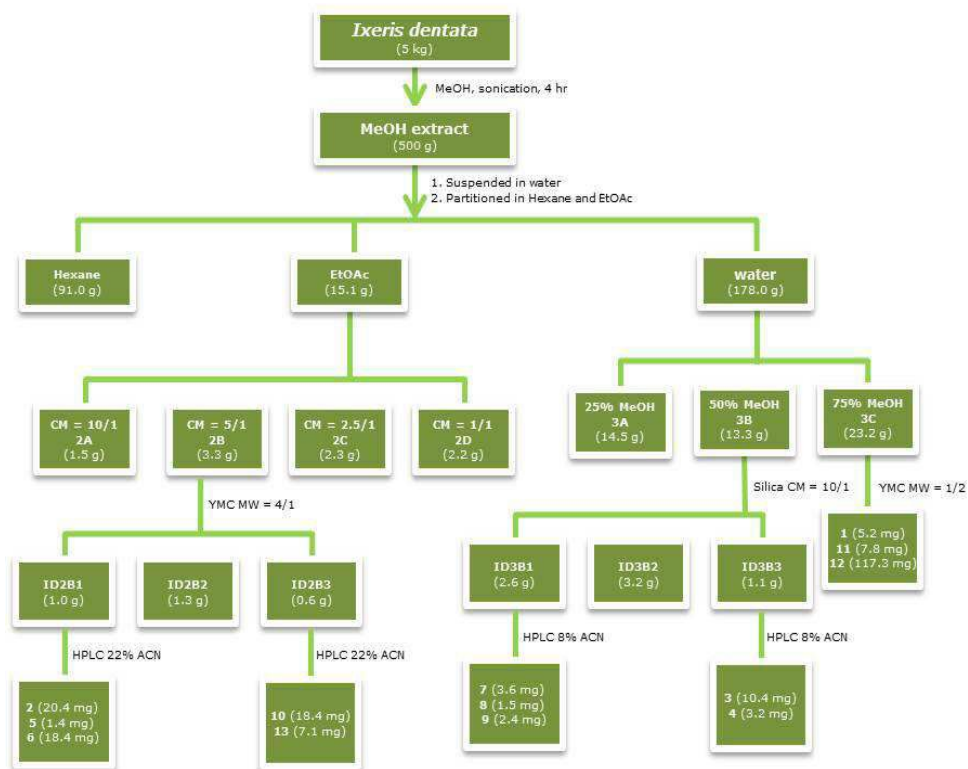
[0298] 타우린 1 g

[0299] 정제수 전체 900 ml

[0300] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2ℓ 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

도면

도면1



도면2

